



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Paraganglioma e Feocromocitoma: Revisão Bibliográfica e Relato de Caso

Joana Galiano Marques Pinto

Junho 2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Paraganglioma e Feocromocitoma: Revisão Bibliográfica e Relato de Caso

Joana Galiano Marques Pinto

Orientado por:

Dra. Ana Tornada

Junho 2018

Resumo:

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica relativa ao tema de feocromocitoma e paraganglioma no contexto de um relato de caso de paraganglioma.

A revisão bibliográfica aborda principalmente os temas de genética, apresentação clínica, abordagem diagnóstica, terapêutica e prognóstico, tendo por objectivo dar ao clínico conhecimento das actualizações mais recentes relativas a estes temas.

O caso relatado ilustra uma apresentação clínica atípica de um tumor neuroendócrino caracterizada pela ausência de hipertensão arterial e um perfil bioquímico incomum, com produção de noradrenalina e dopamina, que está acompanhado de outras comorbilidades que mascaram os sintomas habituais. Este caso destaca a importância de um elevado índice de suspeição clínica para uma eficaz marcha diagnóstica, abordagem terapêutica e respectivas implicações prognósticas, particularmente na presença de manifestações atípicas.

Palavras chave: Paraganglioma, Feocromocitoma.

Abstract:

The following paper consists of a literature review in the context of a paraganglioma case report.

This literature review acknowledges the topics of genetics, clinical presentation, diagnosis, treatment and prognosis aiming to give the clinician knowledge of the most recent updates regarding these topics.

This case report consists of an atypical clinical presentation of a neuroendocrine tumor characterized by the absence of arterial hypertension and an unusual biochemical profile with an overproduction of norepinephrine and dopamine, which was masked by the presence of comorbidities. This case underlines the importance of a major clinical suspicion for an efficient diagnosis, treatment approach, and their respective implications in prognosis, especially in such cases with an atypical clinical presentation.

Key-Words: Paraganglioma, Pheochromocytoma.

The following paper expresses the author's opinion and not FML's.

ÍNDICE

1. Métodos de Revisão	_____
2. Considerações Gerais	_____
2.1 Apresentação Clínica	_____
2.2 Abordagem Diagnóstica	_____
2.3 Abordagem Terapêutica	_____
2.4 Prognóstico	_____
3. Caso Clínico	_____
4. Discussão	_____
5. Conclusão	_____
6. Agradecimentos	_____
7. Referências Bibliográficas	_____
8. Anexo	_____

LISTA DE SIGLAS

FEO - Feocromocitoma	PMNT - Feniletolamina N-Metil Transferase
PGL - Paraganglioma	TC - Tomografia Computorizada
OMS - Organização Mundial de Saúde	RM - Ressonância Magnética
JCEM - Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	MIBG - Meta-iodo-benzil-guanidina
SDH - Succinato Desidrogenase	PET - Tomografia de Emissão de Positrões
SDHA - Succinato Desidrogenase subunidade A	F-FDA - ¹⁸ F-Fluorodopamina
SDHB - Succinato Desidrogenase subunidade B	F-FDG - ¹⁸ F-dihidroxifenaenalina
SDHC - Succinato Desidrogenase subunidade C	F-DOPA - ¹⁸ F-Deoxiglucose
SDHD - Succinato Desidrogenase subunidade D	HTA - Hipertensão Arterial
SDHAF2 - Succinato Desidrogenase Assembly Factor 2	Hb - Hemoglobina
MEN2 - Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2	HGM - Hemoglobina Globular Média
VHL - Von Hippel-Lindau	VGM - Volume Globular Médio
NF1 - Neurofibromatose Tipo 1	TSH - Hormona Estimulante da Tiróide
COMT - Catecolamina-O-Metil-Transferase	ft4 - Fração livre de tiroxina
ACTH - Hormona Adrenocorticotrófica	MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial
AVM - Ácido Vanil Mandélico	GAPP - Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma
	NA - Noradrenalina

1. Métodos de Revisão:

A revisão bibliográfica foi baseada numa pesquisa informática na base de dados PubMed. Foram usadas as palavras-chave: Feocromocitoma e Paraganglioma. Foram seleccionados artigos focados em um ou mais dos seguintes pontos: apresentação clínica, exames complementares de diagnóstico, estudo genético, tratamento e prognóstico. Complementarmente foi realizada uma pesquisa manual no livro “*WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*”.^[1]

Foram excluídos desta revisão artigos baseados em populações especiais - idade pediátrica e grávidas - e artigos cuja língua não seja o português ou inglês.

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Considerações Gerais:

O feocromocitoma (FEO) e os paragangliomas (PGL) são tumores com origem em células derivadas da crista neural. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)^[1] feocromocitomas concernem tumores localizados na glândula supra-renal e os paragangliomas são tumores de localização extra adrenal. Os PGL podem ainda ser divididos em dois subtipos: parassimpáticos ou simpáticos.^[1] Estes últimos tipicamente têm origem nas células cromafins das cadeias paraganglionares simpáticas do tórax e abdómen e são tumores produtores de catecolaminas.^[1,2] Os FEO/PGL podem ser distinguidos em localizados ou multifocais. No caso de FEO este pode ser uni ou bilateral e no caso de PGL este pode estar presente em uma ou mais cadeias paraganglionares. Os FEO/PGL podem cursar com doença metastática, admitindo-se como metástases inequívocas toda a presença de tecido cromafim em locais onde este não é expectável (geralmente no osso, pulmão, fígado e nódulos linfáticos histologicamente confirmados).^[3,4,5]

O FEO e os PGL são tumores raros tendo uma incidência de 2-8 casos por milhão por ano, destes apenas 10% a 15% correspondem a PGL.^[1] Os feocromocitomas e PGL podem ocorrer em qualquer idade, no entanto, a sua incidência é maior entre a 4ª e a 5ª década de vida e não há diferenças de distribuição entre os sexos.^[1,2,6]

A etiologia destes tumores pode ser esporádica ou familiar. De acordo com o último relatório da OMS (2017) estima-se que cerca de 30% destes tumores tenham origem no contexto de doença hereditária.^[1,3] Actualmente encontram-se descritas cerca

de 19 mutações na linha germinal em genes de susceptibilidade aumentada para FEO/PGL (Gráfico 1.). Estas surgem comumente no contexto de doença hereditária, porém também têm sido identificadas mutações somáticas nos mesmos genes no contexto de doença esporádica.^[1] As mutações genéticas da linha germinal ligadas ao complexo enzimático da succinato desidrogenase (SDH) [succinato desidrogenase subunidade A (SDHA), subunidade B (SDHB), subunidade C (SDHC), subunidade D (SDHD), subunidade *assembly factor* 2 (SDHAF2)] são as mais e frequentes e estão associadas aos síndromes de feocromocitoma/ paraganglioma familiar.^[1,2] Outras mutações na linha germinal que frequentemente predisõem ao surgimento de FEO/PGL incluem mutações no proto-oncogene RET (associado a Neoplasia Múltipla Endócrina tipo 2 [MEN2]), mutações no gene supressor de tumor VHL(síndrome de Von Hippel-Lindau [VHL]), e mutações no gene da neurofibrina (neurofibromatose tipo 1 [NF1]) ^[1,3] As correlações entre genótipo-fenótipo determinam a localização tumoral, a função hormonal, multiplicidade, risco de metastização, e as formas síndrômicas associadas (Tabela 1.)

Uma proporção de 11-24% dos doentes com FEO/PGL com formas aparentemente esporádicas da doença (isto é, sem história familiar positiva ou presença de formas síndrômicas) apresentam mutações genéticas.^[1,2,7] A título de exemplo no estudo de 2002 de Neumann *et al*, que reuniu 271 casos de FEO/PGL com formas não síndrômicas da doença, foi verificada uma proporção de 24% de mutações na linha germinal.^[7] Este estudo, à semelhança de outros subsequentes^[8], veio alterar o paradigma relativamente à hereditariedade deste tipo de tumores, que previamente ao ano de 2000 (ano em que começaram a ser identificadas mutações na SDH), se estimava estar presente em apenas 10% dos casos.

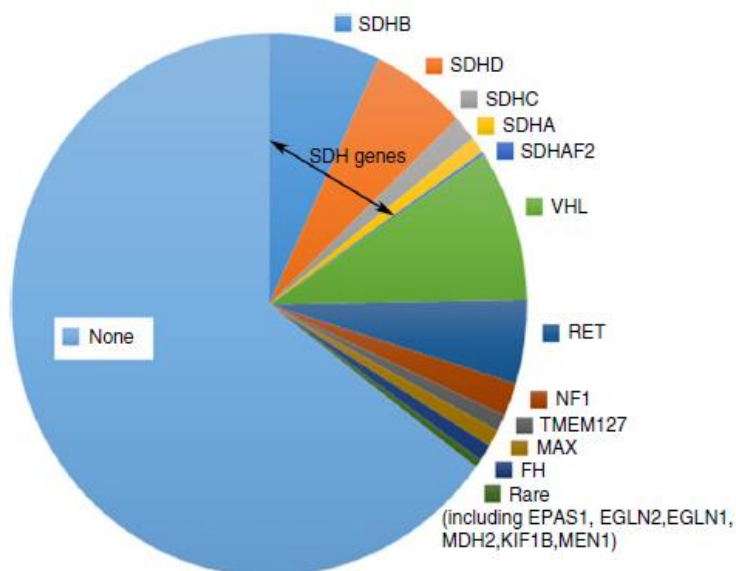


Gráfico 1. Proporção das diferentes mutações da linha germinal em pacientes com feocromocitoma e paraganglioma retirado de *Histopathology* artigo de Turchini J. *et al* 2018 baseado no último relatório da OMS (2017) ^[1,3]

Tabela 1. Correlações Genótipo-Fenótipo nos genes com susceptibilidade para Feocromocitoma e Paraganglioma hereditário; Adaptado de Classificação da OMS de Tumores Neuroendócrinos 4ªEd. 2017^[1]

Gene Síndrome	Frequência aproximada ^a	FEO	PGL	Risco de Metástase	Lesões Síndrômicas
VHL VHL	9%	+++	Raro	5%	CCR; HB; NET pancreático e outros; cistadenoma seroso pancreático; quistos renais, hepáticos e epidídimais; tumores endolinfáticos
RET MEN 2	5%	+++	Raro	<5%	MTC; adenoma/ hiperplasia paratiróide; habitus marfanóide; neuroma mucocutâneo; ganglioneuromatose gastrointestinal; amiloidose cutânea
NF1 NF1	2%	++	Raro	12%	Neurofibroma; manchas de café com leite; nódulos de Lisch; GIST; MPNST; NET duodenal (somatostatina)
SDHD PGL1	5-7%	+	++	<5%	CCR; GIST deficiente em SDH; PA
SDHC PGL3	1-2%	Raro	Raro	Muito Baixo	CCR e GIST deficiente em SDH
SDHB PGL4	6-8%	Raro	+++	30-70%	CCR e GIST deficiente em SDH; PA

Legenda:

VHL: Síndrome de Von Hippel-Lindau; **RET:** Rearranjo durante transfecção; **CCR:** Carcinoma de Células Renais; **HB:** Hemangioblastoma; **NET:** Tumor Neuroendócrino; **MEN2:** Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2; **MTC:** Carcinoma Medular da Tiróide; **GIST:** Tumor do Estroma Gastrointestinal; **MPNST:** Tumor maligno das bainhas dos nervos periféricos; **NF1:** Neurofibromatose tipo 1; **PA:** Adenoma Pituitário; **SDH B-D:** Succinato Desidrogenase sub-unidade B,C e D; **PGL 1-4:** Síndromes de Paraganglioma Familiar;

a: Frequência aproximada relativa ao total de casos de FEO/PGL

2.2 Apresentação Clínica:

Os feocromocitomas e os paragangliomas são tumores produtores de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina). Frequentemente, a produção e secreção de catecolaminas é episódica e variável, existindo uma produção e secreção excessiva de noradrenalina (NA) e adrenalina, geralmente, com um predomínio de NA. Menos frequentemente estas também podem ser produzidas de forma isolada, e mais raramente pode ocorrer produção de dopamina.^[6] Por esta razão são tumores com uma apresentação clínica extremamente variável podendo apresentar uma miríade de sinais e sintomas, que podem ir desde o doente assintomático a casos extremos de morte súbita.^[7,9,10]

Os FEO/PGL caracterizam-se pela tríade clássica sintomatológica constituída por episódios de cefaleia, diaforese e taquicardia (com ou sem palpitações), no entanto, esta apresentação não é mandatória ocorrendo em apenas 24% dos casos.^[11] No entanto, a apresentação concomitante destes 3 sintomas associada a hipertensão arterial (HTA) tem uma especificidade diagnóstica superior a 90% .^[12]

Apesar da baixa prevalência na população geral de hipertensão arterial induzida por FEO/PGL (0.1-0.6%)^[9,13], a HTA é a manifestação cardiovascular mais frequente, de tal modo que, esta está presente em cerca de 90% dos doentes com FEO/PGL.^[19,20] Habitualmente os doentes apresentam HTA persistente, existindo contudo, doentes que para além da HTA persistente apresentam picos tensionais paroxísticos e doentes com HTA apenas de carácter paroxístico.^[5] Num estudo de 201 casos de FEO/PGL (Kopetschke R, *et al*, 2009) verificou-se que a hipertensão (HTA) estava presente em 93.9% dos casos. Destes, cerca de 50% tinham HTA persistente, 36% apresentavam conjuntamente hipertensão arterial persistente e paroxística e 8% tinham isoladamente HTA paroxística.^[9] Existem ainda, outros achados clínicos que podem estar presentes nomeadamente: hipotensão ortostática, palidez, dor torácica, dispneia, perda ponderal, intolerância ao calor, náusea, vômitos, obstipação e distúrbios psiquiátricos (ataques de pânico e perturbações da ansiedade), no entanto estes são muito menos frequentes.^[4,14] Todos estes sintomas podem ocorrer isoladamente e dado o seu carácter inespecífico o diagnóstico torna-se, por vezes, difícil. Ocasionalmente os FEO/PGL podem causar síndromes paraneoplásicas através da produção ectópica de péptidos reguladores, dos quais o mais comum é o síndrome de Cushing que resulta da produção ectópica de hormona adrenocorticotrófica (ACTH).^[1]

Entre 5-15% dos doentes são normotensos e também não têm qualquer tipo de manifestação clínica.^[15] Nestes casos o diagnóstico é realizado face à existência de doença familiar ou esclarecimento da natureza de incidentaloma adrenal.^[15] Actualmente cerca de 30% dos casos são diagnosticados na sequência da investigação dos achados imagiológicos.^[9,16] Contudo, é de notar que apenas 5% dos incidentalomas correspondem a feocromocitoma.^[4,5]

Nos doentes com doença hereditária os sinais e sintomas podem resultar de anomalias associadas às formas sindrómicas (vide tabela 1), e usualmente a sua apresentação clínica precede a do paraganglioma ou feocromocitoma, permitindo nestes doentes um diagnóstico precoce.^[1]

2.3 Abordagem Diagnóstica:

O diagnóstico é realizado através de exames laboratoriais e de imagem conjuntamente. Os feocromocitomas/paragangliomas são diagnosticados através da evidência analítica de produção excessiva de catecolaminas ou dos seus metabolitos. A adrenalina e a noradrenalina são metabolizadas pela catecolamina-O-metil transferase (COMT) intracelular em metanefrina e a normetanefrina respectivamente (metabolitos inactivos). A produção e secreção tumoral de catecolaminas é frequentemente reduzida e de carácter episódico, contrariamente aos seus metabolitos inativos cuja produção é feita de forma contínua pelo tumor, por um processo que é independente da secreção exocítica de catecolaminas. Consequentemente, a medição de metanefrinas tanto no plasma como na urina constitui um óptimo método de diagnóstico, estando actualmente recomendadas como método inicial de diagnóstico, de acordo com as recomendações de prática clínica da Sociedade de Endocrinologia (JCEM 2014)^[17].

Estudos recentes, indicam que a análise com maior sensibilidade diagnóstica é a medição de metanefrinas livres no plasma, na qual se verifica uma sensibilidade diagnóstica entre 97-99%.^[18,19] Deste modo, um resultado negativo é habitualmente suficiente para excluir o diagnóstico, no entanto, alguns PGL produzem apenas dopamina, particularmente no síndrome SDHB^[4], pelo o que, os níveis de dopamina devem também ser sempre medidos. No estudo de Lenders JW, et al (2002), foi efectuada uma análise comparativa da sensibilidade diagnóstica da medição de metanefrinas (tanto plasma como na urina), ácido vanilmandélico (AVM) e catecolaminas séricas e urinárias, tendo-se verificado que a medição das metanefrinas

plasmáticas contrastava de forma significativa com a sensibilidade dos outros métodos, que foram de 64%, 84% e 86% respectivamente.^[18]

O perfil bioquímico pode ser igualmente útil na identificação do tipo de tumor. Ao contrário dos feocromocitomas, os paragangliomas simpáticos raramente secretam adrenalina, já que a enzima necessária à conversão de noradrenalina em adrenalina (Feniletolamina N-Metiltransferase [PNMT]) é expressa exclusivamente na supra-renal, produzindo consequentemente apenas noradrenalina e dopamina.^[1,3] Também as formas hereditárias têm algumas diferenças. Na MEN2 e NF1, geralmente, ocorre produção de adrenalina, enquanto que no síndrome de Von Hippel-Lindau é sobretudo produzida noradrenalina.^[2,3]

Os métodos imagiológicos são utilizados para confirmação diagnóstica e com o intuito de localizar e avaliar anatômica e funcionalmente a massa tumoral, permitindo um subsequente planeamento da abordagem terapêutica. Tanto a TC abdominal como a RM são úteis enquanto métodos iniciais de imagem. No entanto, a TC é preferida dado o seu alto valor custo-efetividade e sensibilidade, conseguindo detectar feocromocitomas com pelo menos 0,5 cm de diâmetro, com uma sensibilidade diagnóstica entre 85-94% para os feocromocitomas e cerca de 90% para os PGL.^[4] Já a RM permite uma melhor caracterização do tumor e o ambiente circundante, permitindo a exclusão de invasão vascular.^[4] De igual modo, possibilita uma melhor distinção entre tecidos moles sendo superior na diferenciação entre FEO e adenomas adrenais.^[4] A sua sensibilidade diagnóstica é semelhante à da TC, apresentando uma sensibilidade entre 93-100% para os feocromocitomas e de cerca de 90% nos casos de PGL, doença metastática ou recorrente.^[5] Contudo ambos os métodos de imagem têm especificidades baixas (cerca de 70-80%)^[5] aumentando para uma especificidade de cerca de 100% quando combinadas com cintigrafia com ¹²³I meta-iodobenzil-guanidina (¹²³I-MIBG).^[5] A cintigrafia com ¹²³I-MIBG, tem uma especificidade diagnóstica isolada extremamente elevada entre 95-100% e uma sensibilidade de 77-90%^[5], ela confirma do ponto de vista funcional o tecido tumoral localizado na TC ou RM e constitui também uma ferramenta útil no diagnóstico de tumores extra-adrenais e na identificação de tecido tumoral após remoção cirúrgica inicial, quando existe suspeita de recidiva ou de excisão tumoral incompleta. A tomografia de emissão de positrões (PET) constitui também uma alternativa de exame de imagem, tendo surgido novos agentes como a ¹⁸F-Deoxiglucose (F-FDG), ¹⁸F-dihidroxifenaenalina (F-DOPA) e ¹⁸F-Fluorodopamina (F-FDA) que

podem ser usados em casos de ^{123}I -MIBG negativo quando existe uma elevada suspeita clínica e laboratorial. Particularmente, a PET com ^{18}F -FDG apresenta uma maior sensibilidade que a cintigrafia com ^{123}I -MIBG na doença metastática, já que nestes casos os tumores são geralmente menos diferenciados e perdem consequentemente a capacidade de captar eficientemente o I-MIBG^[5], fazendo por isso parte das recomendações da Sociedade de Endocrinologia apresentadas no JCEM em 2014.^[17]

Complementarmente, o estudo genético é de extrema importância face à elevada proporção de mutações genéticas encontradas em formas aparentemente esporádicas da doença, e a sua realização está actualmente recomendada em todos os doentes com FEO/PGL.^[17]

2.4 Abordagem Terapêutica:

A ressecção tumoral constitui o *gold standard* de tratamento na doença localizada e não metastática em ambos os tipos tumorais (FEO e PGL) e é a única modalidade terapêutica potencialmente curativa.^[5] A via laparoscópica é a preferida por estar associada a menores tempos de internamento e a menor taxa de complicações pós-operatórias.^[17] A cirurgia aberta também constitui uma alternativa válida, sobretudo nos casos de doença invasiva, de modo a assegurar a ressecção tumoral completa, prevenir ruptura e evitar a recorrência local, constituindo a abordagem preferencial nos casos de paraganglioma, doença multifocal e tamanho tumoral superior a 6 cm.^[17] Na doença intra-adrenal esporádica e/ou unilateral a adrenalectomia total é o procedimento de eleição.^[5,11] Na presença de FEO bilateral, idealmente, deve proceder-se a adrenalectomia poupadora do cortex da supra-renal, uma vez que, esta abordagem evita um hipocortisolismo permanente.^[5,17,20] De igual modo, na doença recorrente, caso a supra-renal contra-lateral já tenha sido removida, esta também surge como uma opção terapêutica.^[4]

Na doença metastática o tratamento baseia-se igualmente na ressecção tumoral cirúrgica com intuito paliativo de redução do volume tumoral e consequente redução do nível de catecolaminas circulantes, dada a sua relação directa com a mortalidade e morbilidade dos doentes.^[21,22]

Nos casos de doença irresssecável, e naqueles em que a cirurgia não é curativa, pode utilizar-se quimioterapia e/ou a radionucleoterapia (com ^{131}I -MIBG essencialmente).^[14] Numa análise retrospectiva de 116 casos de feocromocitoma e

paraganglioma maligno tratados com ^{131}I -MIBG, reportou-se uma melhoria sintomática em 76% dos casos, 45% obtiveram resposta bioquímica e 30% resposta imagiológica. Os doentes que responderam inicialmente à terapêutica sobreviveram em média 22 meses, cerca de 9 meses mais que os não responsivos.^[23] Na ausência de resposta ao I-MIBG, ou resposta clínica não satisfatória, outras terapêuticas poderão ser utilizadas nomeadamente o octreotido (radiofármaco análogo da somatostatina) ou o esquema de quimioterapia, que inclui ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD).^[24,25] No entanto, existe ainda uma escassez de estudos controlados que comprovem o uso efectivo destas estratégias na prática clínica, pelo que, o sucesso das mesmas se tem demonstrado limitado até à data.^[9,14,24]

2.5 Prognóstico:

Na doença não metastática, independentemente de se tratar de um feocromocitoma ou paraganglioma, a taxa de sobrevivência aos 5 anos é superior a 95%.^[4]

Actualmente admite-se (como reflectido na 4ª edição de 2017 da classificação da OMS) que todos os FEO/PGL têm algum potencial metastático.^[1] A classificação prévia da OMS (2004) de FEO/PGL enquanto “benignos” ou “malignos” na altura do diagnóstico tem uma utilidade reduzida, devendo ser antes substituída pelo conceito de estratificação de risco com a compreensão implícita de que qualquer FEO/PGL tem potencialidade de metastizar, por vezes muitos anos após o diagnóstico.^[1,3]

Comparativamente aos feocromocitomas os paragangliomas simpáticos apresentam um risco superior de metastização.^[1,3] Numa meta-análise de 10 séries de caso verificou-se um risco de metastização para os paragangliomas de 2,1 a 4,9 vezes superior ao feocromocitoma, tendo sido estimado um risco de metastização de 10% para os feocromocitomas, em contraste com o risco médio de metastização de quase 40% dos paragangliomas simpáticos.^[26] No entanto, o risco de metastização apresenta uma estreita correlação com o genótipo, podendo variar entre 2,5-50%^[1], dependendo da mutação encontrada. A mutação no gene da SDHB é aquela que confere maior risco de desenvolvimento de doença metastática.^[1,2,3] Existem outros factores de risco de metastização identificados de entre os quais se destaca: massa tumoral maior que 5 cm, doentes com idade avançada à altura do diagnóstico e tumores com uma elevada

produção de dopamina.^[3,5,27,28] Já a avaliação histológica e o estudo imuno histo-químico não são verdadeiramente preditivos do comportamento do tumor a longo prazo, no entanto, em estudos retrospectivos foram identificadas algumas características similares nos casos de FEO/PGL que metastizaram.^[1] Existem 5 categorias principais: invasão (vascular ou de tecidos moles peritumorais), variações arquitecturais (crescimento difuso, irregular, confluyente), variações citológicas, necrose, actividade proliferativa (mitoses atípicas, índice proliferativo) constituindo os parâmetros avaliados pelo sistema de classificação *Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma* (GAPP) cujo resultado permite aferir o risco de metastização e sobrevida (vide anexo para consulta detalhada da classificação).^[3,29]

Após o desenvolvimento de doença metastática a taxa de sobrevivência aos 5 anos varia entre 34-60%^[1], no entanto, existem tanto casos com uma evolução extremamente agressiva associada a uma sobrevida de 2-4 anos, como também doentes com evoluções indolentes que sobrevivem 20 anos ou mais após o diagnóstico.^[21] Nestes casos as abordagens terapêuticas são, como referido anteriormente, limitadas e maioritariamente paliativas, pelo que estes doentes têm sempre um mau prognóstico.

Atendendo às diferenças prognósticas mediante o surgimento de doença metastática e a imprevisibilidade temporal do surgimento da mesma, importa enfatizar o papel fulcral do seguimento a longo prazo deste tipo de doentes. Em 2014 as recomendações de prática clínica elaboradas pelo JCEM, vieram sugerir o seguimento vitalício de todos os doentes com FEO/PGL, independentemente do risco de recorrência estimado inicialmente.^[17] Este deve ter um carácter anual, com controlo do perfil bioquímico, de modo a averiguar a presença de doença persistente, recorrente ou metastática.^[17]

3. Caso Clínico

Trata-se de uma doente do sexo feminino, caucasiana, 35 anos de idade, natural da Moldávia e residente em Portugal há cerca de 10 anos que iniciou seguimento na consulta externa de Medicina Interna em Janeiro de 2017, referenciada pelo Centro Saúde, após realização de TC corporal, para investigação de anemia, na qual foi identificada acidentalmente imagem nodular sólida na glândula supra-renal esquerda.

A doente apresentava um quadro clínico com cerca de um ano de evolução caracterizado por cefaleia holocraneana recorrente, de elevada intensidade e que aliviava com toma de analgésico, lombalgia de localização medial, fadiga, astenia, ansiedade extrema, bem como episódios esporádicos de palpitações, hipersudorese e *flushing* que culminavam em lipotímia.

Relativamente aos antecedentes pessoais destacava-se uma história de anemia ferropénica de início aos 19 anos de idade, gastrite crónica desde os 34 anos, bócio ligeiro multinodular e um hemangioma vertebral ao nível da segunda vertebra lombar, ambos diagnosticados por métodos de imagem em 2016. Apresentava também história familiar de hipertensão arterial (HTA) no pai, que faleceu aos 49 anos por tumor cerebral não especificado. A doente negava toma de medicação, alergias, hábitos tabágicos e alcoólicos. Não apresentava outros antecedentes médicos e socio-familiares relevantes.

Parâmetros	Resultado	Valores de Referência
Catecolaminas Plasmáticas		
Adrenalina	17,2	<100 pg/mL
Noradrenalina	606,5	<600 pg/mL
Dopamina	153,6	<100 pg/mL
Totais	777,2	<800 pg/mL
Metanefrinas fracionadas plasmáticas		
Metanerfina	31,1	<65 pg/mL
Normetanerfina	397,7	<196 pg/mL
Urina de 24h		
Adrenalina	34,7	0.6-19.9 ug/24h
Noradrenalina	235,4	15-80 ug/24h
Dopamina	450,1	64,8-399 ug/24h
Normetanerfina	2457	162-527 ug/24h
Metaferina	400,9	64-301 ug/24h
AVM	8,2	1,8-6,7 mg/24h

Tabela 2. Valores de catecolaminas e metabolitos no plasma e urina de 24 horas

No exame objectivo a doente apresentava discreta palidez da pele e mucosas, pressão arterial de 129/80 mm/Hg (média de 3 medições em ambos os membros superiores) e frequência cardíaca de 65 batimentos por minuto. Apresentava dor à palpação abdominal profunda do flanco esquerdo e uma mancha acastanhada na região

cervical posterior. O restante exame objectivo encontrava-se sem alterações incluindo o índice de massa corporal (24,4).

O estudo laboratorial inicial revelou: anemia ferropénica (Hb: 8,8 g/dL; VGM: 66 fL; HGM: 18 pg; Ferro:11 µg/dL; Ferritina <6 µg/dL), hipotireoidismo (TSH: 34,5 µU/mL; fT4: 0,5 ng/dL) e hiperaldosteronismo hiperreninémico (Aldosterona sérica: 458,7 pg/mL; Renina sérica: 69,8 µUI/mL). Na Tabela 2 encontram-se sistematizadas as alterações endócrinas das quais de destaca uma elevação plasmática de normetanefrina e em menor proporção de dopamina.

Na análise de urina de 24 horas constatou-se um aumento significativo de noradrenalina e de normetanefrina, havendo também um aumento, embora menos expressivo, de dopamina, adrenalina, metanefrina e ácido vanilmandélico (AVM). A restante avaliação analítica encontrava-se sem alterações.

Não foram verificadas alterações significativas na monitorização da pressão arterial em ambulatório (MAPA) (nomeadamente hipertensão paroxística) apresentando cargas de tensão arterial sistólica diurnas e durante o sono de 0%. Adicionalmente foi realizado ecocardiograma trans-torácico que excluiu miocardiopatia catecolaminérgica e hipertensiva entre outras eventuais lesões de órgão-alvo.

Na TC abdomino-pélvica verificou-se imagem nodular sólida na glândula supra-renal esquerda com 45x35 mm, com captação heterogénea de contraste (Figura 3). Com o intuito de aumentar a sensibilidade diagnóstica para cerca de 100%^[5], o estudo imagiológico foi complementado com cintigrafia com iodo ¹²³I-MIBG revelando lesão hipercaptante, aparentemente única, compatível com feocromocitoma na glândula supra-renal esquerda (Figura 4).

Nesta doente existia uma forte suspeita clínica de forma hereditária, nomeadamente a presença de nódulos tiroideus

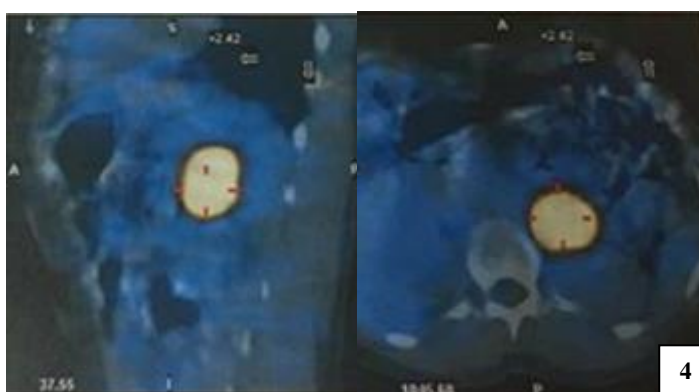
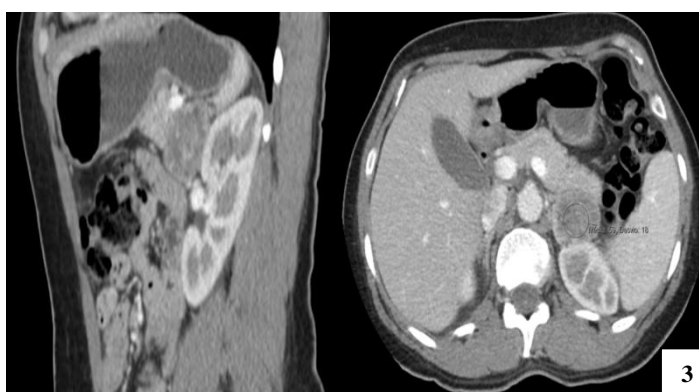


Figura 3: TC abdominal com imagem nodular sólida na glândula supra-renal esquerda em vista de perfil e em corte transversal.

Figura 4: Imagem de ¹²³I-MIBG com hipercaptação nodular a nível da glândula supra-renal esquerda concordante com a imagem prévia da TC.

poderia corresponder a uma forma sindrómica de MEN2 e a história familiar de tumores cerebrais e HTA levantou a suspeita de síndrome de VHL e NF1. Concomitantemente o perfil bioquímico do tumor (NA e dopamina), mais comumente associado às formas hereditárias de SDHB e VHL^[2], reforçou a suspeita de doença hereditária. Deste modo, e de acordo com as recomendações actuais de prática clínica^[17], foi realizado estudo genético tendo sido excluídas mutações nos genes SDHB, SDHD, VHL, RET, NF1 entre outros genes de menor prevalência associados a FEO/PGL de origem familiar.

A doente foi submetida a adrenalectomia esquerda laparoscópica electiva tendo realizado preparação farmacológica pré-operatória. Actualmente, está preconizado realizar preparação pré-cirúrgica, cerca de 10-14 dias antes do acto cirúrgico, com alfa e beta bloqueador em todos os doentes com tumores neuroendócrinos, com o intuito de evitar descargas catecolaminérgicas durante o tempo operatório. No presente caso, dada a ausência de hipertensão arterial, foi realizada preparação com alfa bloqueador em dose baixa a qual se associou posteriormente terapia com beta-bloqueador que a doente não tolerou por indução de hipotensão arterial sintomática. Anteriormente à cirurgia foi também iniciada terapêutica com levotiroxina e terapêutica marcial que corrigiram as anomalias bioquímicas previamente identificadas (hipotireoidismo e anemia ferropénica). Contrariamente ao sugerido pelos métodos de imagem, a anatomia patológica da peça operatória revelou uma lesão tumoral adjacente à glândula supra-renal com características histológicas de paraganglioma simpático moderadamente diferenciado (classificação de acordo com o GAPP), apresentando inclusivamente a glândula supra-renal estrutura conservada. Na tabela 3. encontram-se sistematizados os achados histopatológicos da peça operatória e a respectiva pontuação de acordo com o sistema GAPP. No caso particular desta doente o tumor apresenta um risco intermédio de metastização^[29], estando recomendado, como referido anteriormente, a monitorização periódica anual do perfil bioquímico das catecolaminas e seus metabolitos séricos por um período ilimitado de tempo.^[17]

Posteriormente à cirurgia houve uma remissão do quadro sintomatológico, mantendo-se a doente actualmente em seguimento em consultas periódicas, assintomática e sem evidência de doença metastática.

Tabela 3. Características histopatológicas da peça operatória e respectiva classificação GAPP.

Parâmetros	AP da Peça Operatória	Pontuação
Padrão Histológico	Disposição celular predominantemente em ninhos, formando pseudorosetas focalmente	2
Celularidade	Moderada	1
Necrose	Ausente	0
Invasão Vascular	Ausente	0
Ki67	<1%	0
Tipo de Catecolamina	NA + DA	1
Pontuação Total	4	
Classificação GAPP	Intermédia: Tumor moderadamente diferenciado	

Legenda: AP- Anatomia Patológica; NA- Noradrenalina; DA- Dopamina

3. Discussão:

O presente caso refere-se a uma doente com um paraganglioma sem a habitual presença de HTA na apresentação clínica. Como referido anteriormente esta é a manifestação clínica mais comum nos casos de FEO/PGL, no entanto, cerca de 5-15% dos doentes são normotensos.^[15] Estes casos constata-se particularmente nos incidentalomas adrenais, síndromes familiares, tumores produtores de dopamina e tumores de reduzida dimensão.^[30] A doente abrangia todas estas condições excepto síndrome familiar. Existem vários mecanismos que podem explicar esta forma de apresentação, destacando-se a ausência de correlação entre os níveis de catecolaminas circulantes e os valores de pressão arterial. Esta pode dever-se a: 1) diferenças individuais na sensibilidade dos vasos sanguíneos às catecolaminas; 2) secreção intermitente de catecolaminas associada à dessensibilização dos baroreceptores (mecanismo conhecido por “down-regulation”); 3) hipovolémia secundária à vasoconstrição mantida; 4) secreção de substâncias vasodilatadoras pelo tumor, que modificam a resposta dos vasos sanguíneos às catecolaminas, verificado particularmente em tumores cujo rácio de adrenalina/ noradrenalina é bastante elevado ou com secreção aumentada de dopamina, uma vez que nestes casos o efeito vasodilatador, quer da Adrenalina quer da Dopamina, poderá sobrepor-se ao efeito vasoconstritor da noradrenalina (NA) causando, consequentemente, hipotensão ao invés de hipertensão.
[15,31,32]

No caso relatado tanto a normotensão como os episódios de lipotímia podem ser explicados por vários dos mecanismos acima descritos. Primeiramente poderá tratar-se de uma sensibilidade individual diminuída às catecolaminas (primeiro mecanismo), no entanto, a presença de paroxismos com cefaleias, taquicardia, diaforese associado por vezes a lipotímia, apoia mais a hipótese de uma falha de resposta ao nível dos baroreceptores (segundo mecanismo), associado ao carácter intermitente de libertação de catecolaminas. O nível elevado de catecolaminas, sobretudo de NA, tal como no caso apresentado, leva a uma dessensibilização dos receptores adrenérgicos a nível dos vasos^[33], deste modo, quando existem paroxismos e posteriormente existe queda abrupta dos níveis de catecolaminas poderá ocorrer também uma diminuição do tónus vascular, resultando numa hipotensão que poderá originar lipotímia/síncope.^[33] A hipovolémia (terceiro mecanismo), bem como o predomínio de adrenalina (parte do quarto mecanismo), não se enquadram no caso clínico, porém a secreção elevada de dopamina (quarto mecanismo), também verificada neste caso, poderia

concomitantemente com outros factores agravar a hipotensão pós-paroxismos, já que se trata de uma substância vasodilatadora, reduzindo deste modo ainda mais o tónus vascular. Poderiam ainda estar presentes outros processos menos frequentes como a falha de resposta a nível cardíaco com disfunção da contractilidade associada a uma possível dessensibilização adrenérgica.^[34] No entanto, este mecanismo foi tacitamente excluído com a realização de ecocardiograma no qual não se verificaram quaisquer tipo de alterações.

Por outro lado, atendendo aos antecedentes de hipotireoidismo não medicado desta doente, é possível que esta comorbilidade tenha mascarado, em parte, alguma sintomatologia adrenérgica associada ao paraganglioma. De igual modo, os episódios de lipotímia poderiam ser uma manifestação clínica exclusiva do paraganglioma, todavia, no presente caso clínico, é provável que tenham uma etiologia multifactorial possivelmente associada à anemia.

Perante esta apresentação atípica e outros sintomas inespecíficos tais como lombalgia, fadiga, astenia, náuseas e ansiedade, que poderiam ser explicados por outras comorbilidades, o diagnóstico de feocromocitoma ou paraganglioma não era óbvio. Esta hipótese válida surge sobretudo mediante o resultado da TC que a doente havia realizado previamente à primeira consulta, na qual se identificou um aparente incidentaloma adrenal. Deste modo, ainda que só 5% dos incidentalomas correspondam a feocromocitoma ^[5], este dado, conjuntamente com a apresentação clínica atípica suscitou a avaliação analítica dirigida a esta etiologia. Notoriamente, após a remoção cirúrgica do tumor houve uma regressão total do quadro sintomatológico, o que leva a crer que as manifestações clínicas se devessem exclusivamente ao paraganglioma, no entanto, como simultaneamente houve uma correção farmacológica de outras comorbilidades (hipotireoidismo e anemia ferropénica) a etiologia multifactorial permanece como possível causa do quadro.

Relativamente à avaliação analítica, esta revelou um tumor produtor de NA e dopamina. Este perfil secretor está mais comumente associado a PGL, sobretudo a casos ligados a mutações da SDH.^[3,4] Porém a imagem identificada na TC, conjuntamente com a cintigrafia ¹²³I-MIBG, eram sugestivas de um Feocromocitoma localizado na glândula supra-renal esquerda. A sensibilidade e especificidade conjunta destes dois métodos é cerca de 100% ^[5], no entanto, este caso vem ilustrar que, apesar de uma elevada sensibilidade em identificar tecido tumoral cromafim, a distinção entre FEO/PGL sobretudo em casos em que o PGL se encontra adjacente à supra-renal, é por

vezes difícil e nem sempre a TC é suficiente para fazer essa distinção. Poder-se-ia ter procedido à realização de uma RM que oferece uma maior diferenciação entre tecidos moles, comparativamente com a TC, e possivelmente com este método de imagem o diagnóstico de PGL poderia ter ocorrido antes da cirurgia.

Como já referido anteriormente, actualmente está preconizada a realização de teste genético em todos os doentes com FEO/PGL. No presente caso, devido a uma história familiar sugestiva, idade jovem de apresentação (menos de 45 anos), apresentação clínica silenciosa do ponto de vista tensional, e produção elevada de dopamina, a suspeita de origem familiar era significativamente elevada. A história familiar de tumores cerebrais e a história pessoal de nódulos tiroideus suscitavam suspeição de um síndrome de VHL ou Von Recklinghausen (NF1) e de uma neoplasia múltipla endócrina tipo 2 (MEN2) respectivamente.^[1,2] O perfil bioquímico com elevação de NA e dopamina fazia suspeitar de VHL e de mutação na SDHB respectivamente.^[1,2] Deste modo, foi realizado teste genético, que contrariamente ao esperado, teve um resultado negativo. No entanto, considerando a evolução recente no campo da genética é possível que novas mutações venham a ser identificadas e possam estar eventualmente presentes nesta doente.

O seguimento, actualmente recomendado, implica um controlo bioquímico de catecolaminas pelo menos de frequência anual por um período indefinido de tempo.^[17] Este é enfatizado no presente caso por haver um risco superior de metastização associado ao paraganglioma (comparativamente com o feocromocitoma).^[1,3] Na eventualidade da doença recorrer ou metastizar, o uso de RM poderá ser fulcral na detecção do tumor ou de metástases, uma vez que apresenta uma sensibilidade ligeiramente superior à TC no caso de PGL e de recidivas.^[35] Também o uso de PET-*scan*, particularmente com ¹⁸F-FDG, poderá ser pertinente nesta eventualidade dada a sua maior sensibilidade na detecção de metástases no caso de PGL comparativamente com ¹²³I-MIBG ^[5,17], ainda que inicialmente o tumor tenha demonstrado uma boa captação de contraste aquando da realização da cintigrafia.

5. Conclusão:

O presente caso clínico ilustra uma apresentação clínica atípica de paraganglioma confirmando que este se trata de um diagnóstico associado a uma multiplicidade de apresentações. De igual modo, reforça-se a importância de um elevado índice de suspeição clínica para uma marcha diagnóstica atempada e eficaz,

assim como, a importância do enquadramento das manifestações clínicas da doença no todo do doente pois, não raramente, a existência de comorbilidades pode enviesar ou dificultar o diagnóstico que *per se* não é fácil.

Igualmente dever-se-á destacar o papel essencial dos meios complementares de diagnóstico, nomeadamente na detecção precoce destes tumores em fases pré-sintomáticas ou em doentes com manifestações mais atípicas, pois em cerca de 1/3 dos casos é o esclarecimento de incidentaloma que leva ao diagnóstico destas entidades. Enfatiza-se simultaneamente o modo como novas abordagens neste campo poderão promover uma maior eficiência diagnóstica, particularmente nos casos de paraganglioma e de doença metastática e desempenhando um papel fulcral no seguimento dos doentes.

Por fim, destacam-se as implicações prognósticas. Dado o potencial metastático do PGL e a imprevisibilidade temporal do aparecimento de metástases, o seguimento destes doentes é essencial e deverá ser feito por um período ilimitado de tempo.

6. Agradecimentos:

Um especial agradecimento à Dra. Ana Tornada pelo fornecimento de dados do caso clínico e pela orientação dada ao longo deste trabalho. Agradeço também ao instituto de Anatomia Patológica do HSM pelo fornecimento de recursos literários para revisão bibliográfica. Por fim, agradeço à minha mãe e irmãos pelo apoio prestado ao longo da elaboração deste trabalho.

7. Referências:

1. Kloeppel G, Ljoyd R, Osamura R, Roasi J: *Pathology and Genetics of endocrine organs*. Lyon, IARC Press, 2017, vol 4, pp 179-195
2. Ferreira MA, Vilaverde J, A *genética dos feocromocitomas e paragangliomas*, Rev Port Endocrinol Diabetes Metab 2014; 9: 29-35
3. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, De Krijger RR & Gill AJ, *Pathology and Genetics of Phaeochromocytoma and paraganglioma*, Histopathology 2018; 72: 97-105
4. Renard J, Clerici T, Licker M, Triponez F. *Pheochromocytoma and abdominal paraganglioma*, Journal of Visceral Surgery 2011; 148: 409-416
5. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. *Phaeochromocytoma*, Lancet 2005; 366: 665-675
6. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HPH, *Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment*, Journal of Hypertension 2006; 24: 2331-2339
7. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. *Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma*, N Engl J Med 2002; 346: 1459-1466
8. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, et al. *Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma*, J Clin Oncol 2005; 23: 8812-8818
9. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, et al. *Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: Data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma*, Eur J Endocrinol 2009; 161: 355-361
10. Wei Gu Y, Poste J, Kunal M, Schwarcz M, Weiss I, *Cardiovascular manifestations of Pheochromocytoma*, Cardiol in Rev 2017; 25: 215-222
11. Plouin PF, Roqueplo AP. *Initial work-up and long term follow up in patients with phaeochromocytomas and paragangliomas*, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006; 20: 412-34
12. Plouin PF, Degoulet P, Tugaye A, Ducrocq MB, Menard J. *Screening for phaeochromocytoma in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (author's trans, .Nouv Presse Med 1981; 10:869-872*
13. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. *The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients*, J Hypertens 1994; 12: 609-615
14. Joynt KE, Moslehi JJ, Baughman KL, *Paragangliomas Etiology, Presentation, and Management*, Cardiology in Review 2009;17: 159-164
15. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. *Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment*, Endocrinol Metab Clin North Am 2011; 40: 295-311
16. Marques AP ,Paiva I, Sapinho I, Belo S, Couto J, Azevedo T, Ferreira M, Manita I, Alves M, Rangel R, Oliveira MJ, Pereira ML, Simões H, *Feocromocitoma: estudo retrospectivo multicêntrico*, Rev Port Endocrinol Diabetes Metab 2016;11: 156-162
17. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. *Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline*, J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1915-1942
18. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?* JAMA 2002; 287:1427-1434
19. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. *A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines*, J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:553-558.

20. Neumann HP, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. *Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2608–2610.
21. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, et al. *Clinical review: current treatment of malignant pheochromocytoma,* J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1217–1225.
22. Ahlman H. *Malignant pheochromocytoma: state of the field with future projections,* Ann N Y Acad Sci 2006; 1073:449–464.
23. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, et al. *The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients,* J Endocrinol Invest 1997; 20:648–658
24. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR, et al. *Malignant Pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress,* Endocr Relat Cancer 2004; 11:423–436
25. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, et al. *Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine,* Ann Intern Med 1988; 109:267–273
26. Eisenhofer G, Tischler AS, de Krijger RR. *Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification,* Endocr Pathol, 2012; 23:4–14
27. John H, Zieger WH, Hauri D, et al. *Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted?* Urology 1999; 53: 679–683
28. Proye C, Racadot-Leroy N, Vix M, et al. *Comparative secretory profiles of benign and malignant pheochromocytomas,* Ann Chir, 1999; 48:430–434.
29. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N et al. *Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma,* Endocr. Relat. Cancer 2014; 21: 405–414.
30. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. *Pheochromocytoma: atualizações no diagnóstico e tratamento,* Rev Port Endocrinol Diabetes Metab 2009; 4:99–111.
31. Smircić L, Susković T, Ferencić Z. *Pheochromocytoma without hypertension,* J Intern Med 1994; 235:373–374.
32. Agarwal A, Gupta S, Mishra AK, Singh N, Mishra SK. *Normotensive pheochromocytoma: institutional experience,* World J Surg 2005; 29:1185–1188.
33. Lever AF, Mowbray JF, Peart WS. *Blood flow and blood pressure after noradrenaline infusions,* Clin Sci 1961; 21: 69–74
34. Wood R, Commerford PJ, Rose AG, Tooke A. *Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy,* Am Heart J 1991; 121: 610–613
35. N. D. Jalil et al., *Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE),* Eur. J. Surg 1998; 164:23–28

8. ANEXO

Tabela 1.

Parâmetros	Pontuação
Padrão Histológico	
Bola de Novelo	0
Ninho grande ou irregular de células	1
Pseudorosetas	1
Celularidade	
Baixa (<150 cels/U)	0
Moderada (150-250 cels/U)	1
Elevada (>250 cels/U)	2
Necrose	
Ausente	0
Presente	1
Ki67 (%)	
<1	0
1-3	1
>3	2
Tipo de Catecolamina	
Tipo Adrenalina (AD ou AD+ NA)	0
Tipo Noradrenalina (NA ou NA+ DA)	1
Tipo Não Funcionante	0
Pontuação Total Máxima	10

Tabela 2.

Pontuação GAPP	Classificação Histológica
0-2	Tipo Bem Diferenciado
3-6	Tipo Moderadamente Diferenciado
7-10	Tipo Mal Diferenciado

Tabela 1. Parâmetros e Pontuação respectiva do GAPP

Legenda: U: Número de células tumorais observadas num campo de 10 mm micrómetro sobre alta resolução com uma ampliação de 400x, AD: Adrenalina, NA: Noradrenalina, DA: Dopamina

Tabela 2. Pontuação total do GAPP e respectiva classificação histológica.

Tabelas Adaptadas de Kimura N *et al*, Endocr. Relat. Cancer 2014^[19]